

COMMUNICATION

Sur les règles d'évolution d'un cancer expérimental, l'épithélioma T 8 du rat blanc

par J. JACQUET et M^{me} S. SAINT

Seule, l'expérimentation sur les animaux permet de dégager les lois d'évolution d'un cancer, à peine soupçonnables par l'observation, même répétée.

Bien qu'il faille être très prudent en matière d'extrapolation d'une espèce à l'autre, on peut, peut-être, trouver là une sorte de modèle général. A ce travail, l'épithélioma T 8 se prête particulièrement bien, car il rappelle dans son développement les aspects cliniques de maints néoplasmes.

Il a été étudié d'abord, par nous, de 1962 à 1967, sur 405 rats Wistar, souche sur laquelle il était apparu et d'où il a été isolé par GUÉRIN. Nous avons abouti, alors, à un certain nombre de notions claires qui font l'objet du premier paragraphe de cette note (Implantation sous-cutanée).

Nous avons continué, ultérieurement, cette étude qui a fait l'objet de diverses publications de notre part, et dont l'état actuel des conclusions est exposé ci-dessous, fruit de l'utilisation de plus de 1.500 rats.

1° IMPLANTATION SOUS-CUTANÉE

a) Dorsale.

La *réussite des greffes* fut de 84,7 p. 100 et une tumeur palpable apparut entre le 7^e et le 14^e jour.

Les *durées de vie* moyennes se rangent en distribution gaussienne, de moyenne 40 jours.

Il n'y a jamais aucune régression : tous les animaux cancérisés succombent.

Le *poids des tumeurs greffées* au moment de la mort suit aussi une distribution normale, avec une moyenne de 56,7 g. Mais, au cours de la vie, leurs *dimensions linéaires* constituent une sigmoïde (fig. 1 a) toujours semblable à elle-même, qui montre

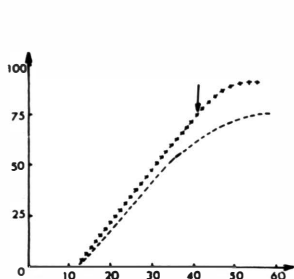


FIG. 1 a. — Variations des poids des tumeurs principales (pointillé) et du poids des tissus cancéreux totaux (croix), en fonction du temps de survie après la greffe de l'épithélioma T 8, chez le rat Wistar.

En abscisse : temps de survie en jours.

En ordonnées : poids des tumeurs principales et de tissus cancéreux totaux en grammes.

La flèche indique le temps de survie moyen des rats.

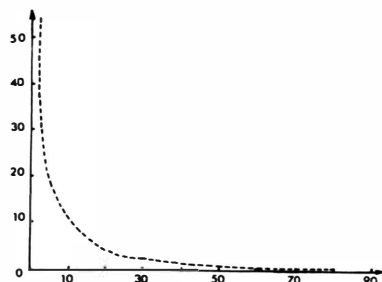


FIG. 1 b. — Distribution des poids des métastases après greffe de l'épithélioma T 8 chez le rat Wistar.

En abscisses : poids moyen des métastases en grammes.

En ordonnées : fréquence en pourcentage.

une grande puissance de multiplication jusqu'au 32^e jour, avec une légère modération jusqu'au 47^e jour et un véritable freinage ultérieur (fig. 2), mais l'animal disparaît avant qu'un plateau ait été dessiné.

Les *métastases* sont inexistantes chez 12,5 p. 100 des sujets, et chez les autres, la moyenne s'établit à 10,47 g. Leur loi évolutive est totalement différente de celle des tumeurs principales. C'est une hyperbole soulignant qu'il y a beaucoup plus de petites métastases que de grosses (fig. 1 b). Il y a, enfin, une très claire tendance à l'inversion de poids tumeurs/métastases. Mais le facteur dominant est la *somme des tissus cancéreux* qui suit une courbe de croissance parfaitement régulière, exponentielle jusqu'au 47^e jour, montrant l'implacable dynamisme de ce processus

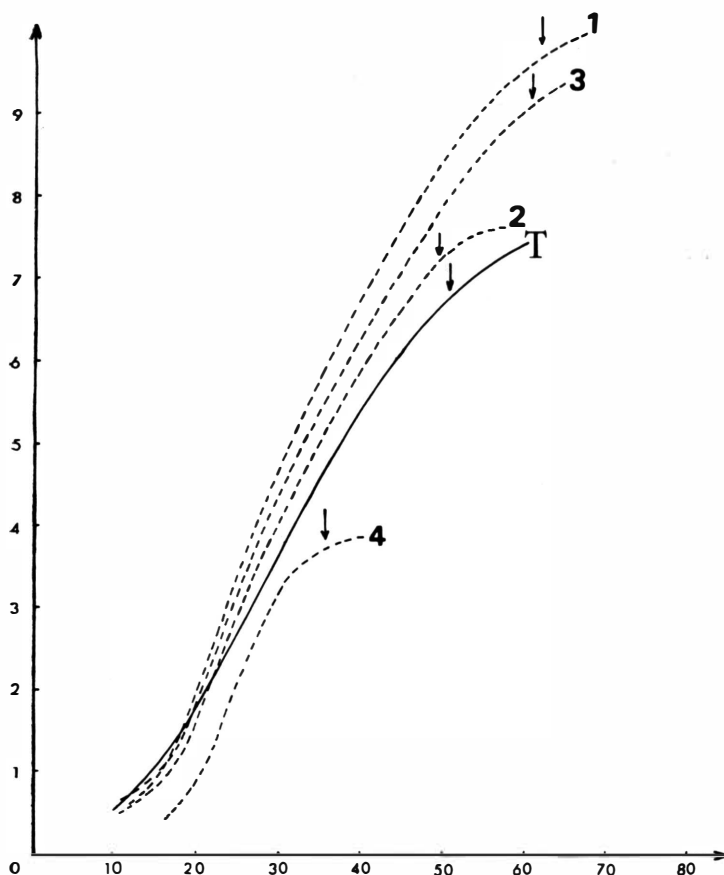


FIG. 2. — Evolution comparée des dimensions moyennes de la tumeur principale selon la race.

En ordonnées, diamètre moyen de la tumeur principale en cm ; en abscisses, temps moyen de survie en jours.

Courbe T : témoins Wistar.

Courbe 1 : lot 1, Sprague Dawley E. O. P. S.

Courbe 2 : lot 1, Sprague Dawley contaminés immédiatement après la greffe.

Courbe 3 : lot 3, Sprague Dawley contaminés 2 mois 1/2 avant la greffe.

Courbe 4 : lot 4, Sprague Dawley contaminés 1 an avant la greffe.

Les flèches indiquent le temps moyen de survie de chaque lot de rats.

chez le rat Wistar qui se développe comme une sorte de parasitisme inexorable. Au moment de la mort, la moyenne des animaux a produit 67,7 g de tissus malins totaux (tumeur + métastases), ce qui représentait 32 p. 100 du poids du corps (fig. 1 a). Inversement, l'amaigrissement, lui aussi, est relativement fixe et correspond à une perte de 14 à 20 p. 100 de la carcasse.

b) *Au niveau de la cuisse.*

L'un d'entre nous, avec MURANYI-KOVACS, a été amené à placer les greffons sous-cutanés, non plus au niveau du dos, mais de la cuisse. Sur 105 animaux Wistar, la *proportion de réussite* n'était plus que de 63,7 p. 100 ; le *temps d'incubation* pour obtenir une tumeur palpable avait doublé (19 jours) ; la *moyenne de survie* était de 51 jours après la greffe et 31 jours après le début de formation de la tumeur. La *masse moyenne au moment de la mort* atteignait 28 g, soit 11 p. 100 du poids du corps, avec une distribution pratiquement gaussienne. Les *métastases* sont, cette fois, constantes, et considérablement plus abondantes ; leur moyenne, au moment de la mort, arrive à 37,3 g, soit 15,3 p. 100, à elles seules, du poids vif du rat.

Enfin, la *masse totale des tissus cancérisés* reste semblable à ce qu'elle était dans les essais précédents (1 a) (moyenne de 65,4 g), ce qui souligne encore l'importance de ce facteur dans l'évolution de l'épithélioma lors de greffe sous-cutanée.

Fait totalement nouveau, cependant, il y eut une petite proportion (7,4 p. 100) de *régressions spontanées* de la tumeur principale ; par ailleurs, l'amaigrissement général est ici insignifiant.

*
**

Par la suite, nous avons, depuis, continué nos recherches sur l'influence des conditions de l'hôte sur la cancérisation.

c) *Grefe au niveau de la queue.*

Cherchant un point du corps où la tumeur de départ aurait le plus de mal à se développer, nous avons réalisé des greffes au niveau de la base de la queue sur 45 rats.

La *tumeur initiale* est évidemment plus petite, mais, en compensation, les *métastases* atteignent de très fortes proportions et

sont situées avec une très grande fréquence aux reins, aux organes génitaux, puis aux ganglions inguinaux. Nous avons pu observer 3 *régressions spontanées* (tumeurs de 10 mm, 12 mm, 20 mm de diamètre) avec possibilité d'immunisation sur deux sujets qui se montrèrent résistants, 5 mois après, à une nouvelle greffe sous-cutanée dorsale, reprise à 7 mois et demi, toujours sans succès, alors que les témoins étaient cancérisés chaque fois.

2° EVOLUTION SPONTANÉE

DES RAPPORTS RAT WISTAR - ÉPITHÉLIOMA T 8

Alors que pendant 5 ans, le carcinome s'était montré relativement constant, il est, depuis 1968, moins rapidement meurtrier : moyenne de survie portée de 40 jours à 56, et, bien entendu, les *tumeurs principales* sont devenues plus volumineuses (moyenne de 122,6 g), l'animal supportant plus longtemps l'évolution cancéreuse, le *pourcentage de tissu cancéreux* total, étant, au moment du trépas de 49,2 p. 100 au lieu des 32 p. 100 initiaux³ (voir fig. 3, courbe 2, par rapport à la courbe 1).

L'agressivité de la tumeur paraît donc nettement moindre, ou la résistance des rats Wistar, qui sont pourtant toujours de même origine, plus élevée.

Tout ceci montre bien les difficultés de l'expérimentation biologique ainsi que la nécessité de tenir compte d'une certaine variabilité et de la multiplication des facteurs qui interviennent dans les relations hôte-tumeur. Les normes de 1968-1971 ne sont plus, du point de vue quantitatif, celles de 1962-1967 ; mais les principes généraux exposés par nous précédemment sont restés les mêmes dans leurs grandes lignes, toujours inchangées.

Il nous a donc paru utile de préciser certains des paramètres possibles.

3° INFLUENCE DE L'ÂGE DES ANIMAUX

Les jeunes faisant très souvent des cancers qui évoluent beaucoup plus vite que les sujets plus âgés, nous avons voulu voir s'il était possible de vérifier cette observation dans le cas de l'épithélioma T 8. Les colonnes 2 à 5 du tableau I établissent qu'il n'en est rien, mais montrent la constance relative des caractéristiques que nous avons précédemment définies, à condition de comparer des évolutions prises dans les mêmes périodes, bien entendu.

TABLEAU I. — Evolution de l'Epithelioma T 8 après greffe dorsale chez le rat Wistar

Nature des lots de rats	Evolution lors des années antérieures	Evolution depuis 1968	Evolution selon l'âge des rats			
			39 jours	64 jours	103 jours	139 jours
I. Nombre d'animaux du lot						
Nombre d'animaux greffés	405	150	10	10	10	10
Nombre d'animaux cancérisés	343	143	9	10	9	9
Pourcentage de cancérisation	84,7	95,3	90	100	90	90
II. Poids des animaux						
Poids moyen des rats au moment de la greffe, en g	178,5	205	81	152	192	291
Poids moyen des rats au moment de leur mort, en g	210	272	259	293	263	383
Pourcentage d'amaigrissement moyen de la carcasse par rapport au poids initial	14,1	27,1	(70,1) *	(9,4)	24,1	26,8
Pourcentage d'amaigrissement total moyen	19,9	32,9	(69,3)	(8,1)	28,2	27,4
III. Durée de vie						
Durée de vie moyenne depuis la greffe, en jours	40	56	57	52	61	65
Durée de vie moyenne depuis l'apparition de tumeurs palpables, en jours.	29	44	42	42	52	57
IV. Importance des néoplasmes						
Poids moyen de la tumeur initiale, en g.	56,7	122,6	121,2	126,6	117,3	170,2
Pourcentage moyen de la tumeur initiale par rapport au poids du corps au moment de leur mort	27	45	46,7	43,2	44,6	44,4
Poids moyen des métastases, en g	10,4	12	0,6	2	7,9	1,7
Poids moyen des tissus cancéreux totaux, en g	67,1	134,6	121,8	128,6	125,2	171,9
Pourcentage de tissus cancéreux totaux par rapport au poids du corps au moment de leur mort	32	49,2	47	43,8	47,6	44,8

(*) Les chiffres entre parenthèses correspondent à une augmentation de poids par rapport au poids initial.

4° INTRODUCTION INTRAMUSCULAIRE D'UN BROyat

A l'aide d'un désintégrateur à ultrasons M. S. E., 100 watts, avec une amplitude maximale de 8μ de crête à crête pendant 15 mn nous avons brisé les cellules de l'épithélioma, et avons

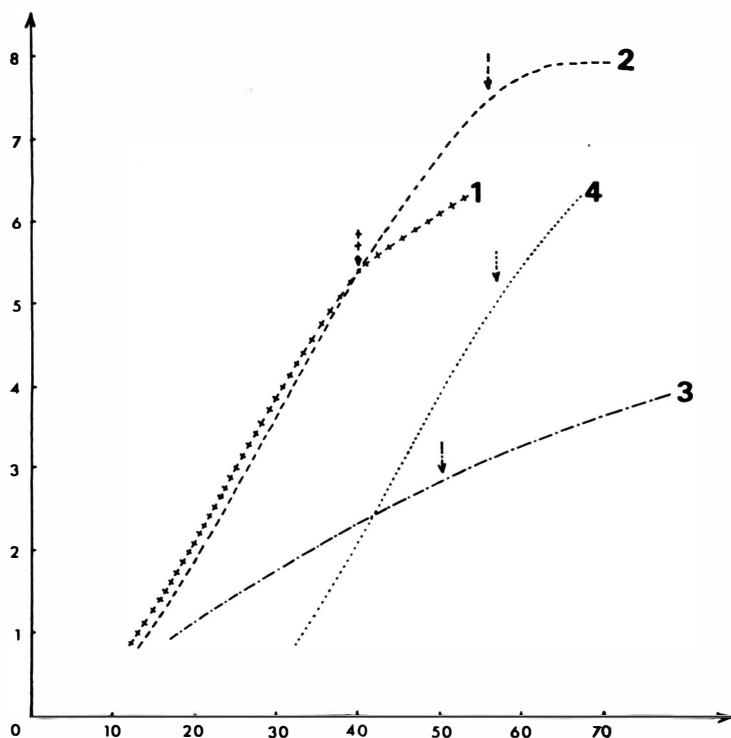


FIG. 3. — Influence du mode d'implantation sur l'évolution des dimensions moyennes de la tumeur principale, chez le rat Wistar.

En ordonnées, diamètre moyen de la tumeur principale en cm ; en abscisses, temps de survie en jours.

Courbe 1 : Evolution du diamètre tumoral après greffe dorsale, lors des années antérieures 1962-1967.

Courbe 2 : Evolution depuis 1968.

Courbe 3 : Evolution après greffe sous la peau de la face externe de la cuisse.

Courbe 4 : Evolution après introduction intramusculaire d'un broyat.

Les flèches indiquent le temps moyen de survie de chaque lot de rats.

TABLEAU II
Influence du mode d'implantation sur l'évolution de l'*Epithelioma T8*
chez le rat Wistar

Nature des lots de rats	Greffes sous la peau de la face externe de la cuisse (1965-67)	Greffes caudales (1968-69)	Introduction intra- musculaire d'un broyat (1968-69)
I. Nombre d'animaux du lot.			
Nombre d'animaux greffés	104	55	45
Nombre d'animaux cancérisés	68	35	10
Pourcentage de cancérisation	65,3	63,6	22,2
II. Poids des animaux.			
Poids moyen des rats au moment de la greffe, en g	175	327	229
Poids moyen des rats au moment de leur mort, en g	238	332	261
Pourcentage d'amaigrissement moyen de la carcasse, par rapport au poids initial	(20)*	3,4	15,5
Pourcentage d'amaigrissement total moyen	1,3	14,8	21,4
III. Durée de vie.			
Durée de vie moyenne depuis la greffe, en jours	50	59	57
Durée de vie moyenne depuis l'apparition de tumeurs palpables, en jours	31	35	17
IV. Importance des néoplasmes.			
Poids moyen de la tumeur initiale, en g	28	16,2	67,5
Pourcentage moyen de la tumeur initiale, par rapport au poids du corps au moment de leur mort ..	11	4,8	25,8
Poids moyen des métastases, en g ..	37,3	37,4	13,6
Poids moyen des tissus cancéreux totaux, en g	65,4	53,6	81,1
Pourcentage de tissus cancéreux to- taux, par rapport au poids du corps au moment de leur mort ..	26,3	16,1	31
V. Régressions spontanées.			
Nombre d'animaux qui ont éliminé leur tumeur initiale mais qui ont présenté des métastases	2	0	0
Pourcentage d'élimination de la tu- meur initiale (mais persistance de métastases) par rapport au nombre d'animaux cancérisés	2,8	0	0
Nombre d'animaux guéris	3	3	0
Pourcentage de guérisons par rap- port au nombre d'animaux cancé- risés	4,4	8,5	0

(*) Les chiffres entre parenthèses correspondent à une augmentation de poids par rapport au poids initial.

injecté 1 ml de cette suspension dans les muscles de la cuisse arrière gauche de 45 sujets Wistar.

Nous avons obtenu dix cancers qui, histologiquement, étaient bien des épithéliomas T 8. Les caractéristiques en sont figurées dans la dernière colonne de droite du tableau II. En ce qui concerne *l'amaigrissement* (21,4 p. 100) et le *pourcentage de tissus cancéreux totaux* (31 p. 100), on se rapproche des normes premières (Wistar avec greffes sous-cutanées dorsales en 1962-1967).

La *durée moyenne de survie*, après l'injection intramusculaire, s'établit à 57 jours, mais le *temps d'incubation* pour obtenir une tumeur palpable a ici quadruplé (40 jours) et dès son apparition, son *évolution* est foudroyante : elle tue le rat en 17 jours (fig. 3, courbe 4).

Si l'on pouvait affirmer, comme on le constate sous le microscope lors d'assez nombreux prélèvements de contrôle, mais faiblement représentatifs, en définitive, de la quantité d'ensemble, que toutes les cellules sont désintégrées sans une seule exception, ce serait là, la démonstration de la preuve encore discutée (2) (3) d'un virus comme cause étiologique de ce cancer.

Nous pouvons, cependant, ajouter que nous avons pu obtenir récemment la reproduction de l'épithélioma T 8 après injection par voie sous-cutanée, répétée deux fois, d'un filtrat sur bougie L₃ de broyat de tumeur : mort au bout de 292 jours avec 2 masses :

- l'une nécrosée et purulente, de 22 g au niveau de l'intestin,
- l'autre de 10 g enserrant estomac, rate et mésentère.

Ceci vient s'ajouter à quelques essais analogues réalisés naguère par l'un de nous (4).

5° PASSAGE SUR RACE ANORMALE D'HÔTE

ET RÔLE DE L'AGRESSION MICROBIENNE

Nous avons signalé, précédemment, que le rat Wistar constituait l'hôte vraiment en rapport avec l'épithélioma T 8 et que la greffe sous-cutanée ne réussissait pas de la même façon sur les rats Sherman, Holtzman, Sprague Dawley (5) (8).

Ceci souligne l'importance de la prédisposition génétique au cancer, et, en fin de compte, justifie quelque peu l'hypothèse de familles à cancer. C'est d'autant plus probable que les races de rats blancs ne sont que des sortes de familles, alors que la notion de race, en matière d'animaux domestiques, recouvre un domaine

TABLEAU III

Evolution comparée de l'épithélioma T8 selon la race

Nature des lots de rats	Wistar témoins	Sprague Dawley			
		EOPS lot 1	Contaminés		
			immédiatement après la greffe lot 2	2 mois avant la greffe lot 3	1 an avant la greffe lot 4
I. Nombre d'animaux du lot.					
Nombre d'animaux greffés ..	10	10	10	10	4
Nombre d'animaux cancérisés.	10	8	8	8	3
Pourcentage de cancérisation.	100	80	80	80	75
II. Poids des animaux.					
Poids moyen des rats au moment de la greffe, en g	270	190	190	255	316
Poids moyen des rats au moment de leur mort, en g	320	390	325	435	233
Pourcentage d'amaigrissement moyen de la carcasse, par rapport au poids initial	26,6	(1,6)*	(3,7)	7	29,6
Pourcentage d'amaigrissement total moyen	28	(0,2)	6,5	5,1	29,8
III. Durée de vie.					
Durée de vie moyenne depuis la greffe, en jours	51	62	49	56	36
Durée de vie moyenne depuis l'apparition de tumeurs palpables, en jours	40	46	36	41	16
IV. Importance des néoplasmes.					
Poids moyen de la tumeur initiale, en g	122	197	128	160	10,7
Pourcentage moyen de la tumeur initiale par rapport au poids du corps, au moment de la mort	38,1	50,5	39,3	36,8	4,5
Poids moyen des métastases, en g	3,7	2,6	19,5	13	0,5
Poids moyen total des tissus apparemment cancérisés, en g	125,7	199,6	147,5	193	11,2
Pourcentage de tissus cancérisés par rapport au poids moyen du corps des rats au moment de leur mort	39,3	51,2	45,3	42	4,8

(*) Les chiffres entre parenthèses correspondent à une augmentation du poids par rapport au poids initial.

autrement étendu, avec des caractères extérieurs, phénotypiques, bien tranchés. Comme il est possible d'obtenir des rats Sprague Dawley exempts d'organismes pathogènes spécifiques (E. O. P. S.), il est facile de suivre l'effet de l'agression microbienne. On peut se demander, par exemple, si les sujets autrefois E. O. P. S., contaminés dans l'animalerie traditionnelle, depuis plus ou moins longtemps, maintiennent leur comportement.

Les Sprague Dawley E. O. P. S. (lot 1) montrent dans notre nouvelle expérience, des faits déjà établis : une sensibilité plus faible que les Wistar à l'épithélioma T 8 (tableau III) : survie plus longue, tumeur mieux supportée qui se développe davantage (fig. 2, courbe 1), faible quantité de métastases, amaigrissement nul.

Les animaux de cette souche, mis immédiatement après la greffe (lot 2) dans l'animalerie traditionnelle au contact des Wistar, tendent à avoir un comportement intermédiaire, mais qui se rapproche beaucoup de ces derniers.

Les Sprague Dawley contaminés depuis deux mois et demi avant la greffe (lot 3) ont à peu près la même sensibilité à l'épithélioma T 8 que les précédents ; ils présentent, cependant, une survie légèrement supérieure ; le brusque changement de flore a créé une agression sur les représentants du lot 2, mais qui s'est un peu atténuée pour eux.

Enfin, quant aux Sprague Dawley, autrefois E. O. P. S., mais qui sont contaminés depuis un an, ils réagissent violemment à la greffe : tous meurent avec des affections microbiennes pulmonaires, alors que l'évolution tumorale n'en était qu'à ses débuts ; leur amaigrissement est considérable (30 p. 100), et se rapproche de celui de la souche Wistar sensible.

*Laboratoire de Microbiologie.
UER des Sciences de la vie et du
comportement, Université de
Caen.*

BIBLIOGRAPHIE

1. GUÉRIN.
 2. HINGLAIS-GUILLOT (N.), RIVIÈRE (N.) et BERNHARD (W.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1959, **249**, 1589-1590.
 3. JACQUET (J.). — Sur le virus de l'épithélioma T 8 du rat et les variations de son pouvoir tumorigène. *C. R. Ac. Sc.*, 1963, **257**, 2568-2570.
 4. JACQUET (J.). — Recherches sur l'étiologie de l'épithélioma atypique T 8 du rat. *Rev. Immunol.*, 1964, **28**, 205-236.
 5. JACQUET (J.). — Influence de la race sur l'évolution de certains cancers du rat et l'immunité des animaux. *C. R. Ac. Sc.*, 1966, **263**, 1824-1827.
 6. JACQUET (J.) et MURANYI-KOVACS (R.). — Influence du point d'implantation sous-cutanée sur l'évolution de l'épithélioma T 8 du rat Wistar. *C. R. Soc. Biol.*, 1967, **161**, 2449-2453.
 7. JACQUET (J.) et SAINT (S.). — Etude statistique de l'évolution de l'épithélioma T 8 chez le rat Wistar. *Bull. Cancer.*, 1967, **54**, 205-224.
 8. JACQUET (J.) et SAINT (S.). — Nouveaux faits concernant l'influence de la race sur l'évolution de l'épithélioma T 8 du rat blanc. *C. R. Soc. Biol.*, 1968, **162**, 1755-1762.
-